

Thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses

Cadre réglementaire de la prescription thérapeutique et recommandations

P^r Gilles Bouvenot, D^r Patrick Villani

Laboratoire de thérapeutique, faculté de médecine de Marseille, 13385 Marseille Cedex 5

gilles.bouvenot@ap-hm.fr

OBJECTIFS

Argumenter une prescription thérapeutique en tenant compte du rapport bénéfice sur risque et des informations médicales et socio-économiques concernant le malade et des responsabilités légales et économiques.

Expliquer les modalités d'élaboration des recommandations professionnelles et conférences de consensus, ainsi que leur niveau de preuve.

Distinguer les différents cadres juridiques de prescription.

Expliquer la prescription d'un médicament générique.

AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DES MÉDICAMENTS

PROCÉDURES

Pour être mis sur le marché, tout nouveau médicament doit faire l'objet d'une autorisation de la part des autorités administratives compétentes. En France, les autorisations de mise sur le marché (AMM) peuvent être octroyées selon trois procédures concurrentes.

1. Procédure nationale

La demande d'AMM ne vise que le territoire français. Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) délivre l'AMM nationale après avoir pris l'avis d'une commission d'experts, dite Commission d'AMM.

2. Procédure centralisée

Il s'agit d'une demande unique d'AMM concernant l'ensemble des états membres de l'Union européenne, déposée et instruite à l'Agence européenne du médicament (EMA) à Londres.

POINTS FORTS à comprendre

- Le médecin a une obligation de moyens vis-à-vis de son malade.
- L'ordonnance est un document médico-légal et social important.
- En rédigeant et en signant une ordonnance, le prescripteur engage sa responsabilité morale, professionnelle et juridique.
- Le médecin doit rédiger ses prescriptions avec clarté, veiller à leur compréhension par le patient et son entourage et s'efforcer d'en obtenir la bonne exécution.
*L'assurance-maladie assure le remboursement des médicaments aux deux conditions suivantes :
 - ils ont fait l'objet d'une prescription (ordonnance médicale) ;
 - ils figurent sur « la liste des spécialités remboursables ».
- L'inscription sur la liste des médicaments remboursables impose l'une des deux conditions suivantes : amélioration du service médical rendu ou il permet d'induire une économie dans le coût du traitement.
- La Commission de la transparence adapte le taux de remboursement d'un médicament à son niveau du service médical rendu.
- Le remboursement des médicaments par les Caisses ne permet pas la liberté des prix.
- L'amélioration du service médical rendu (ASMR) est un élément majeur dont tient compte le Comité économique des produits de santé (CEPS) lors de sa négociation avec la firme pharmaceutique pour la fixation du prix du médicament.
- L'obligation de ne prescrire que des traitements efficaces impose de disposer de preuves de leur efficacité.
- Le bon usage d'un médicament est l'usage validé et optimal de ce médicament.

En cas de décision favorable, l'AMM européenne est octroyée par la Commission européenne à Bruxelles.

3. Procédure de reconnaissance mutuelle

Elle concerne des médicaments déjà titulaires d'une AMM dans certains états membres, et dont les firmes exploitantes demandent la reconnaissance par d'autres États de l'Union.

DOSSIER D'AMM

Quelle que soit la procédure adoptée, toute firme pharmaceutique demandeuse doit fournir un dossier d'AMM permettant de juger de la qualité pharmaceutique, de l'efficacité et de la tolérance de son produit. L'efficacité est évaluée par les essais thérapeutiques de phase 3 qui ont été réalisés, soit contre placebo, soit contre médicament de référence. La sécurité d'emploi est documentée par les études réglementaires de pharmacologie, de toxicologie, de pharmacocinétique, et le relevé des effets indésirables observés sur l'ensemble des essais cliniques d'efficacité.

Deux remarques doivent être faites :

– Si l'efficacité d'un nouveau médicament est assez bien documentée et argumentée dans le cadre des essais cliniques du dossier d'AMM (encore que l'observation de résultats ayant porté sur un échantillon très sélectionné de patients ne soit pas toujours généralisable à la totalité de la population qui recevra ultérieurement le nouveau produit), on doit être plus réservé quant à l'appréciation, à ce stade des connaissances sur le produit, de sa tolérance : les données qui ont été recueillies sur le nombre forcément limité de patients inclus dans les essais ne permettent pas toujours de préjuger de la tolérance qui est observée ultérieurement « en population réelle ».

– L'octroi de l'AMM, fondé sur l'évaluation globalement favorable du rapport bénéfice/risque (c'est-à-dire efficacité/tolérance) du médicament, ne se conçoit que dans le cadre étroit mais sécuritaire du libellé précis de l'indication, pour une posologie journalière définie, et souvent pour une durée de traitement donnée (v. « Bon usage du médicament » et « Prescription hors AMM »).

CADRE JURIDIQUE DE LA PRESCRIPTION

CONTEXTE GÉNÉRAL

La prescription est l'acte médical réalisé par un professionnel de santé, consistant à prescrire, sur une ordonnance, des médicaments, des examens radiologiques ou biologiques, des traitements physiques, des cures thermales ou encore des règles hygiéno-diététiques. En signant une ordonnance, le prescripteur engage sa responsabilité morale, professionnelle, et juridique. Trois codes (de la santé publique ou CSP ; de la sécurité sociale ou CSS ; et de déontologie ou CD) régissent cet acte complexe.

Dans les limites fixées par la loi, le médecin est libre de ses prescriptions qui sont celles qu'il estime les plus appropriées en la circonstance. Il doit, « sans négliger son devoir d'assistance morale, limiter ses prescriptions et ses actes à ce qui est nécessaire à la qualité, à la sécurité et à l'efficacité des soins » (Art. 8 Code de déontologie).

L'ordonnance est indispensable au remboursement par les organismes sociaux. On distingue, de ce point de vue, deux types de médicaments :

– les médicaments de prescription soumis à l'intervention d'un professionnel de santé comme prescripteur et à la rédaction d'une ordonnance ; presque tous remboursables, ils ne peuvent pas faire l'objet de publicité auprès du public ;

– les médicaments d'automédication (v. item 172 « Automédication ») spécialement conçus pour une utilisation directe par le patient, sans intervention médicale. Ce sont des principes actifs éprouvés, dont l'innocuité est établie et qui sont destinés à traiter certaines affections ou symptômes bénins d'évolution spontanément favorable. Leur conditionnement est le plus souvent adapté à des traitements de courte durée (3 à 5 jours), et la notice de ce conditionnement (qui contient les informations appropriées), participe à l'éducation sanitaire des patients et de leur entourage. Ces médicaments ne sont pas remboursables et peuvent faire l'objet de publicité auprès du public.

D'une manière générale, le prescripteur a, vis à vis de son patient, une obligation de moyens. Il doit le traiter en conformité avec les données actuelles de la science (DAS).

Le prescripteur peut être :

– un médecin, dont la liberté de prescription doit, en fait, tenir compte du respect de l'AMM, de la nécessaire maîtrise médicalisée des dépenses de santé et de l'existence de médicaments soumis à une prescription restreinte ; par ailleurs, d'autres restrictions existent en fonction du statut de certains praticiens qui se sont orientés vers l'exercice d'une médecine non prescriptive (médecine de prévention, du travail, de protection maternelle et infantile (PMI), de santé publique) ;

– un chirurgien dentiste, dans le cadre de la prise en charge d'une pathologie bucco-dentaire ;

– une sage-femme, dont la prescription concerne une liste de médicaments limitative ;

– un directeur de laboratoire d'analyses médicales, qui dispose d'une prescription limitée aux produits indispensables à la réalisation d'un examen donné.

RÉDACTION DE L'ORDONNANCE

L'ordonnance doit indiquer lisiblement :

– le nom, la qualité et, le cas échéant, la qualification ou le titre du prescripteur, son identifiant quand il existe, son adresse, sa signature et la date à laquelle l'ordonnance a été rédigée ;

– les nom, prénoms, sexe, et âge du malade ; dans le cas d'un enfant, l'âge, mais aussi le poids ;

– la dénomination du médicament ou du produit prescrit, sa posologie et son mode d'emploi et, s'il s'agit d'une préparation, la formule détaillée ;

– la durée du traitement ou le nombre d'unités de conditionnement ;

– le cas échéant, le nombre de renouvellements de la prescription.

L'ordonnance est rédigée en double exemplaire (duplicata).

En outre, pour permettre la prise en charge des médicaments par un organisme d'assurance-maladie, l'ordonnance doit indiquer :

– la posologie du produit prescrit ;

- la durée du traitement ou le nombre d'unités de conditionnement.
- si la durée du traitement est supérieure à 1 mois, le nombre de renouvellements par périodes maximales d'un mois dans la limite de 6 mois de traitement ou, pour les médicaments contraceptifs, par périodes maximales de 3 mois dans la limite d'un an de traitement.

Le Code de déontologie précise que « le médecin doit formuler ses prescriptions avec toute la clarté indispensable, veiller à leur compréhension par le patient et son entourage et s'efforcer d'en obtenir la bonne exécution ». La rédaction de l'ordonnance impose donc au prescripteur d'être lisible, d'expliquer, et de commenter chacune de ses prescriptions (notamment les moments des prises). Par ailleurs, cette rédaction ne peut intervenir qu'une fois réalisée la totalité de l'interrogatoire et de l'examen du patient à la recherche de toutes les informations à prendre en compte pour la prescription la plus sécuritaire possible, ce qui exclut de rédiger une ordonnance suite à l'appel téléphonique d'un malade ou d'un membre de son entourage.

Particularités de la prescription en Dénomination commune internationale (voir aussi le paragraphe « Génériques ») : dans le cas d'une prescription en DCI, le prescripteur doit écrire :

- le nom du principe actif (p. ex. : paracétamol) ou des principes actifs (p. ex. : paracétamol + dextropropoxyphène) du médicament ;
- le dosage en principe actif (p. ex. : paracétamol 500 mg) ou en chacun des principes actifs (p. ex. : paracétamol 500 mg + dextropropoxyphène 30 mg) du médicament ;
- la voie d'administration et la forme pharmaceutique du médicament.

PRESCRIPTION ET DÉLIVRANCE DES MÉDICAMENTS INSCRITS SUR LES LISTES DES SUBSTANCES VÉNÉNEUSES

Les médicaments non inscrits sur une liste peuvent être délivrés sans ordonnance.

L'inscription d'un médicament sur l'une des listes des « substances vénéneuses » rend obligatoire sa prescription par un médecin et conditionne les modalités de sa délivrance.

Il s'agit de médicaments susceptibles de présenter directement ou indirectement un danger pour la santé, ou contenant des substances dont l'activité ou les effets indésirables nécessitent une surveillance médicale. Le dictionnaire *Vidal* indique, pour chaque médicament, la liste à laquelle il appartient.

1. Médicaments inscrits sur la liste I

Ils renferment les substances présentant les risques les plus élevés. Sur leur conditionnement figurent deux mentions : « Respecter la dose prescrite » et « Ne peut être obtenu que sur ordonnance médicale ». L'espace blanc situé sous la dénomination de la spécialité est entouré d'un filet rouge. Pour la délivrance par le pharmacien, seules les ordonnances datant de moins de trois mois sont valables. Tout renouvellement est interdit sauf mention contraire expresse (« À renouveler X fois ») du prescripteur mais, même dans ce cas, la durée de prescription ne peut excéder douze mois.

2. Médicaments inscrits sur la liste II

Ils sont considérés comme moins dangereux que les précédents. Les mentions figurant sur le conditionnement sont les mêmes, mais l'espace blanc situé sous la dénomination est entouré d'un filet vert. Les conditions de délivrance sont moins restrictives : sauf mention contraire du prescripteur (« À ne pas renouveler »), le malade peut en effet obtenir, sur sa demande, une nouvelle délivrance. La durée de prescription obéit toutefois à la règle générale d'un maximum de 12 mois.

3. Médicaments inscrits sur la liste des stupéfiants

Le carnet à souches a été remplacé par des ordonnances « sécurisées ». On ne peut prescrire des médicaments classés comme stupéfiants ou soumis à leur réglementation pour une durée de traitement supérieure à 28 jours. Pour certains médicaments, cette durée peut cependant être réduite à 14 ou même à 7 jours. Les produits ne peuvent être délivrés dans leur totalité que si l'ordonnance est présentée au pharmacien dans les vingt-quatre heures qui suivent la date de sa rédaction. Présentée au-delà de ce délai, elle ne peut être exécutée que pour la durée de la prescription restant à couvrir.

4. Médicaments inscrits sur la liste des psychotropes

Les substances inscrites sur cette liste conservent l'appartenance à leur liste d'origine (liste I, liste II ou liste des stupéfiants, selon les cas), mais la durée maximale de chaque prescription est limitée à :

- 4 semaines pour les substances à propriétés hypnotiques et dont l'indication de l'AMM est l'insomnie ;
- 12 semaines pour les médicaments qui contiennent des substances à propriétés anxiolytiques.

CAS PARTICULIERS

1. Prescriptions dans le cadre des affections de longue durée (ALD)

Des ordonnanciers (dits « bizones ») délivrés par les caisses d'assurance-maladie doivent être utilisés dans le cas des malades atteints d'une affection de longue durée reconnue comme exonérante (exonération du ticket modérateur, remboursement à 100 %). La première zone de cette ordonnance ne concerne que les prescriptions en rapport avec les traitements de l'affection exonérante en question, alors que la zone inférieure concerne les prescriptions sans rapport direct avec elle (en cas de maladie associée, d'affection intercurrente, et qui ne sont donc pas prises en charge à 100 %).

2. Médicaments d'exception

Ce sont des médicaments dont le coût représente un enjeu économique important. Ils ne peuvent être remboursés ou pris en charge que si leur prescription est rédigée sur une ordonnance dénommée « ordonnance de médicaments d'exception » délivrée par les caisses. Ce type particulier d'ordonnance atteste de la conformité de la prescription aux indications thérapeutiques,

aux posologies, et aux durées du traitement retenues dans la fiche d'information thérapeutique (FIT) fournie à cet effet au praticien.

3. Médicaments soumis à une prescription restreinte

La prescription et la délivrance de certains médicaments sont restreintes.

✓ **Les médicaments réservés à l'usage hospitalier** (établissements de soins publics ou privés) et éventuellement à un type spécifique de prescripteur, sont obligatoirement prescrits et délivrés à l'hôpital du fait de leurs caractéristiques pharmacologiques, de leur degré d'innovation, de leur utilisation exclusive en milieu hospitalier (médicaments d'anesthésie, par exemple) ou en raison de motifs de santé publique.

✓ **Les médicaments à prescription initiale hospitalière**, du fait de la nécessité d'effectuer, dans des établissements disposant de moyens adaptés, le diagnostic des maladies pour le traitement desquelles le médicament est habituellement utilisé. La délivrance par le pharmacien d'officine est alors subordonnée (même en cas de renouvellement), à la présentation de l'ordonnance initiale hospitalière.

✓ **Les médicaments nécessitant une surveillance particulière** sont ceux dont la prescription impose une surveillance périodique, du fait de la gravité de leurs effets indésirables.

✓ **La prescription initiale (ou le renouvellement) de certains produits peut être réservée à des prescripteurs** exerçant dans certains services spécialisés des établissements de soins, à des prescripteurs autorisés à exercer certaines spécialités, ou à des prescripteurs auxquels ont été reconnues certaines qualifications.

AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

Les autorisations temporaires d'utilisation (ATU) sont exceptionnelles et provisoires. Elles concernent des produits considérés comme indispensables à certains patients (en cas de maladie grave et en l'absence de plusieurs traitements), mais qui sont encore en attente de leur AMM.

PRESCRIPTION « HORS AMM »

On entend par prescription « hors AMM » la prescription d'un médicament dans une indication ne correspondant pas strictement au libellé « officiel » de l'indication de l'autorisation de mise sur le marché figurant dans le résumé des caractéristiques du produit, c'est-à-dire dans la notice du dictionnaire *Vidal*. Prescrire hors AMM, ce peut être aussi prescrire un médicament à des posologies qui ne sont pas celles recommandées. Lorsqu'un praticien prescrit un médicament hors AMM, c'est sous sa seule responsabilité. Une prescription hors AMM ne se conçoit qu'en cas d'urgence thérapeutique, en l'absence d'alternative ou d'équivalent thérapeutique, à condition d'avoir obtenu le consentement éclairé du patient et, d'un point de vue pratique, en mentionnant sur l'ordonnance le caractère hors AMM de la prescription, lequel n'ouvre pas droit au remboursement.

AUTRES PRESCRIPTIONS

Pour les anciens combattants et victimes de guerre, il existe des carnets détenus par les patients avec des ordonnances spécifiques.

Prescription en réadaptation fonctionnelle et d'appareillage (voir item 53 « Principales techniques de rééducation. Savoir prescrire la masso-kinésithérapie » 1^{re} partie, paru in : Rev Prat 2003 ; 17 : 1931-6).

Prescription d'un régime diététique (voir item 179).

Prescription d'une cure thermale (voir item 180 paru in : Rev Prat 2003 ; 16 : 1813-7).

CADRE MÉDICO-ÉCONOMIQUE DE LA PRESCRIPTION

PRIX ET REMBOURSEMENT DU MÉDICAMENT

1. Contexte du remboursement

Dans le système français de protection sociale, l'assurance-maladie assure la couverture des frais pharmaceutiques, mais seules les spécialités figurant sur la « liste des spécialités remboursables » sont prises en charge. Cette liste doit par ailleurs préciser les seules indications thérapeutiques susceptibles d'ouvrir droit au remboursement.

L'instance placée auprès du ministre chargé de la Santé et à qui revient la mission de proposer l'inscription des médicaments sur la liste des médicaments remboursables, de même que le taux de ce remboursement, est une commission d'experts : la Commission de la transparence.

Par ailleurs, seuls sont remboursables les médicaments ayant fait l'objet d'une prescription médicale (ordonnance), alors que les médicaments dits d'automédication (c'est-à-dire ceux n'ayant pas fait l'objet d'une intervention d'un médecin) ne sont donc pas remboursables. Pour autant, tous les médicaments de prescription ne sont pas remboursables : le Viagra (traitement des troubles de l'érection) et le Zyban (sevrage tabagique) en sont des exemples.

La prise en charge des médicaments par les organismes sociaux ne permet pas la liberté des prix. La fixation des prix des médicaments est la conséquence d'une négociation entre l'industriel exploitant et le Comité économique des produits de santé (CEPS).

2. Remboursement du médicament

✓ **Service médical rendu et taux de remboursement**. L'AMM résulte d'une expertise scientifique et technique, indépendante de toute considération économique.

La Commission de la transparence procède à un autre type d'évaluation du produit : celui de son Service médical rendu (SMR), et propose un taux de remboursement adapté au niveau qu'elle lui attribue. Mais cette commission étant consultative, c'est en définitive au ministre qu'il appartient d'accorder ou non le remboursement et d'en fixer le taux. Le SMR est apprécié par la commission de la transparence en tenant compte : du rapport

efficacité/sécurité du médicament ; de sa place dans la stratégie thérapeutique (médicament de première intention, ou seulement de deuxième intention, traitement d'appoint...), de la gravité de la maladie considérée, du caractère curatif, préventif ou seulement symptomatique de l'action du médicament et de son intérêt en santé publique.

On distingue trois niveaux de SMR, dont les taux de remboursement correspondants sont les suivants :

- un SMR majeur ou important correspond à un remboursement de 65 % ;
- un SMR modéré ou faible correspond à un remboursement de 35 % ;
- cas de SMR insuffisant : pas de remboursement.

✓ **Ticket modérateur, affections de longue durée (ALD).** Les caisses ne remboursent pas l'intégralité des achats des médicaments remboursables. La différence entre la dépense et la somme remboursée constitue le ticket modérateur, qui est à la charge du patient (à moins que ce dernier n'ait volontairement souscrit une assurance complémentaire, mutuelle ou assurance privée). Les taux de remboursement dépendent du médicament lui-même, mais parfois aussi de la maladie, cause de la prescription médicamenteuse.

Les maladies dites affections de longue durée (ALD) autorisent le remboursement à 100 % des médicaments spécifiquement prescrits pour leur traitement. Le vaccin antigrippal est entièrement pris en charge par la collectivité pour le sujet âgé pour des raisons de santé publique.

✓ **Remboursement selon les indications.** Le remboursement d'un médicament ne concerne pas toujours la totalité de ses indications reconnues par l'AMM, car la commission la transparence peut décider que seules certaines indications d'un médicament sont remboursables. Dès lors, le praticien qui prescrit un produit dans une indication qu'il sait être hors remboursement doit porter sur l'ordonnance la mention « NR » (non remboursable).

✓ **Remboursement et économie du coût de traitement.** En fait, le Code de la sécurité sociale prévoit aussi que l'inscription sur la liste des médicaments remboursés est subordonnée à l'une des deux conditions suivantes :

- le nouveau médicament apporte une amélioration du service médical rendu (ASMR) par rapport aux produits déjà sur le marché en termes d'efficacité thérapeutique ou, le cas échéant, d'effets secondaires ;
- ou il permet d'induire une économie dans le coût du traitement.

3. Prix des médicaments, ASMR

La Commission de la transparence a également pour mission de situer le nouveau produit parmi les moyens thérapeutiques déjà disponibles et de fixer son niveau d'ASMR. L'amélioration de celui-ci est un élément majeur dont tient compte le Comité économique des produits de santé (CEPS) dans sa négociation avec l'exploitant pour la fixation du prix du médicament.

L'appréciation de l'ASMR résulte à la fois de comparaisons directes réalisées au cours des essais cliniques entre nouveau médicament et médicaments de référence, et de comparaisons indirectes issues d'une synthèse de la littérature ou d'opinions d'experts, entre les performances du nouveau médicament et

celles des produits existants. Il s'ensuit un classement du nouveau médicament dans l'une des catégories suivantes d'ASMR :

- **I : ASMR majeure** (progrès thérapeutique majeur) ;
- **II : ASMR importante** (amélioration importante en termes d'efficacité et ou de tolérance) ;
- **III : ASMR modeste** (amélioration modeste en termes d'efficacité et ou de tolérance) ;
- **IV : ASMR mineure**. (amélioration mineure, observance) ;
- **V : Absence d'ASMR.** C'est, par exemple, le cas des génériques. Le médicament doit nécessairement induire des économies.

✓ **Bon usage du médicament.** L'optimisation du rapport bénéfice/risque des médicaments, la minimisation du risque thérapeutique pour le patient, et une meilleure allocation des ressources disponibles reposent sur le respect, par le prescripteur, des règles du bon usage du médicament (BUM).

Le bon usage du médicament, qui est son usage optimal et validé fondé sur les preuves, se définit d'abord réglementairement comme l'observation scrupuleuse des référentiels (résumé des caractéristiques des produits figurant dans le dictionnaire *Vidal*, avis de la Commission de la transparence, Références médicales opposables [RMO] s'il en existe) par le praticien et le consommateur :

Les RMO, établies à l'origine dans le cadre d'une convention entre les caisses d'assurance-maladie et les syndicats médicaux, sont des recommandations de formulation négative, du type : « il n'y a pas lieu de... », destinées à lutter contre des pratiques dangereuses et (ou) inutiles ou inutilement coûteuses.

PRESCRIPTION D'UN GÉNÉRIQUE

Le Code de la sécurité sociale stipule que les médecins sont tenus d'observer, dans tous leurs actes et prescriptions, dans le cadre de la législation et de la réglementation en vigueur, la plus stricte économie compatible avec la qualité, la sécurité, et l'efficacité des soins.

1. Médicament générique

✓ **Définition.** On entend par spécialité générique d'une autre spécialité, celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique, et dont la bio-équivalence avec l'autre spécialité a été démontrée par des études appropriées de biodisponibilité. Un générique est donc une copie d'un médicament original (encore appelé principes), dont la production et la commercialisation sont rendues possibles une fois son brevet tombé dans le domaine public et 10 ans après la première AMM. La dénomination des génériques est soit la DCI (dénomination commune internationale) suivie du nom du laboratoire, soit un nom de fantaisie suivi du symbole « Gé ».

✓ **Autorisation des génériques.** Un médicament générique offre par définition les mêmes garanties de qualité pharmaceutique, d'efficacité, et de sécurité d'emploi que le médicament dont il est la copie certifiée conforme. C'est l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) qui est chargée de s'en assurer, en accordant le label « générique », en autorisant l'AMM et en procédant aux contrôles réguliers nécessaires, en particulier de fabrication.

✓ **Générique et économie de la santé.** Pour être remboursé par les caisses d'assurance-maladie, un médicament doit répondre à l'un des deux critères suivants :

- apporter une ASMR par rapport aux produits déjà disponibles ;
- entraîner une économie dans le coût du traitement.

Dans le cas d'un générique, il n'y a aucune ASMR par rapport au princeps (ASMR de type V ou absence d'ASMR). Dans ces conditions, l'inscription d'un générique sur la liste des médicaments remboursables ne se conçoit que si son prix est inférieur à celui du produit princeps. Ainsi, le recours aux génériques devrait représenter une source appréciable d'économies pour l'assurance-maladie.

✓ **Incitations à prescrire des génériques.** L'incitation économique « citoyenne » conduit à prescrire moins cher pour des performances thérapeutiques égales.

Le droit de substitution permet désormais au pharmacien (chaque fois qu'un générique est disponible) de substituer ce générique au produit princeps prescrit par le praticien (à condition que ce dernier n'y ait pas fait opposition en écrivant sur l'ordonnance, à la ligne de prescription correspondante, la mention « non substituable »).

L'engagement des professionnels concernés à prescrire des médicaments génériques dans le cadre d'une convention avec l'assurance-maladie est une incitation.

L'autorisation très récente donnée au praticien de prescrire en DCI marquera sans doute, dans un proche avenir, un certain affranchissement des prescripteurs par rapport aux firmes pharmaceutiques et à leurs marques.

✓ **Freins à la prescription des génériques.** Le marché des génériques est actuellement, en France, l'un des plus faibles parmi les pays industrialisés. Les patients (et, ce qui est plus grave, certains prescripteurs) ne sont pas encore convaincus que la qualité pharmaceutique, l'efficacité et la sécurité d'emploi des génériques sont égales à celles des médicaments originaux. Le générique est suspect d'être inférieur à son princeps parce qu'il est moins cher. Dans de nombreuses maladies nécessitant un traitement médicamenteux au long cours, beaucoup de patients sont attachés aux spécialités qu'ils consomment quotidiennement : les noms de marques de leurs médicaments constituent un repère de confiance qui leur importe plus que la nature du principe actif.

NIVEAUX DE PREUVE ET RECOMMANDATIONS

L'obligation de ne prescrire aux patients que des traitements éprouvés ayant démontré un rapport bénéfice/risque favorable implique d'abord la nécessité de disposer de preuves de leur efficacité (médecine fondée sur les preuves, promue sous l'appellation d'« *evidence-based medicine* » [EBM]).

Dans le domaine de la prescription médicamenteuse, l'exercice de la médecine fondée sur les preuves constitue le « bon usage » du médicament, c'est-à-dire son utilisation validée et optimale :

– *utilisation validée* veut dire conforme aux référentiels, c'est-à-dire conforme aux preuves établies, en particulier par les agences d'enregistrement (en France, l'Afssaps), à partir des

essais thérapeutiques figurant dans les dossiers de demande d'AMM ;

– *utilisation optimale* signifie qu'il est de la compétence et de la responsabilité du praticien d'adapter ces données validées à la situation particulière concrète et au terrain spécifique de chaque patient.

L'exercice de la médecine factuelle n'est, tout compte fait, que la mise en application, dans la pratique quotidienne, des preuves disponibles de la littérature médicale scientifique.

PREUVES ET NIVEAUX DE PREUVE

On ne dispose pas encore de résultats fiables méritant le nom de preuves dans tous les domaines de la médecine. Les domaines non couverts à cet égard sont appelés « zones d'ombre ». Mais, dans nombre de situations pathologiques auxquelles le corps médical est confronté, des essais cliniques ont permis de disposer d'informations (résultats) dont certaines méritent, à des degrés divers, le nom de preuves.

✓ **Remarques préliminaires.** Une preuve scientifique, même de haut niveau, n'est jamais, pour autant, une certitude : une preuve médicale est toujours susceptible d'être remise en cause par de nouveaux faits (p. ex., des résultats de nouveaux essais).

Dans le domaine thérapeutique, la finalité est d'agir sur la morbidité, la qualité de vie et la mortalité : les preuves qui importent au praticien concernent l'efficacité clinique et non de simples critères intermédiaires (c'est ainsi que si l'on traite au long cours des patients hypertendus ou hypercholestérolémiques, ce n'est pas dans le but ultime de faire baisser leurs chiffres tensionnels ou leur cholestérolémie, mais dans celui de réduire la morbidité et la mortalité) ; dans ces conditions, à efficacité pharmacodynamique égale, on privilégiera parmi les antihypertenseurs et les statines ceux des produits ayant prouvé leur intérêt clinique. De même, dans le cadre de la prise en charge d'une ostéoporose, on ne se contentera pas d'un traitement augmentant seulement la densité minérale osseuse, on choisira un produit ayant démontré une efficacité antifracturaire.

Les preuves sont obtenues à l'échelon collectif, sur des données agrégées concernant des groupes de patients généralement très sélectionnés et homogènes. D'une part, leur extrapolation à l'échelon d'une population plus générale (tous les patients hypertendus, tous les patients coronariens, tous les patients insuffisants cardiaques...) ou, au contraire, leur application à un groupe particulier de patients (les sujets âgés, les sujets présentant des comorbidités) ne va pas de soi. D'autre part, leur mise en pratique à l'échelon individuel peut aussi réserver des surprises : tous les patients atteints d'une même affection ne sont pas également sensibles à un traitement validé.

2. Hiérarchie des niveaux de preuve.

C'est l'application de la méthode expérimentale à la recherche clinique qui détermine, en première intention, le niveau de preuve (voir module 1, item 2 « Méthodologie de la recherche clinique ») : autrement dit, dans la hiérarchie des niveaux de preuve issus des résultats des divers types d'études cliniques possibles, c'est

l'essai prospectif contrôlé randomisé en double insu qui constitue l'étalon or (*gold standard* des Anglo-Américains).

✓ **Ce type d'essai produit le niveau de preuve le plus élevé**, parce que c'est lui qui minimise le mieux les biais majeurs, en particulier le biais de sélection et les biais d'évaluation. Ce type d'essai est aussi le seul à permettre d'invoquer le lien de causalité entre le traitement testé et le résultat obtenu.

Encore doit-on rappeler que la fiabilité de ses résultats ne dépend pas seulement de la rigueur de sa méthodologie et de son analyse, mais qu'elle fait intervenir aussi :

- sa pertinence clinique : le bénéfice clinique attendu pour les patients ;
- la qualité de sa réalisation, en particulier l'authenticité et l'exhaustivité des données à recueillir ;
- l'amplitude de la quantité d'effet thérapeutique observé : on a davantage confiance dans la réalité d'un effet thérapeutique important que dans celle d'un effet marginal ;
- de même, à méthodologie et qualité de réalisation identiques, les résultats d'un essai de grande taille sont plus convainquants que ceux d'un petit essai.

Tous ces éléments sont à prendre en compte au moyen, par exemple, de grilles de lecture consensuelles, lors de l'analyse critique qui permettra de valider ou non les résultats de l'essai.

On comprend aussi que la communauté scientifique accorde plus de crédit à un résultat conforté par une deuxième étude (dite confirmatoire) réalisée par une équipe indépendante de la première, qu'à un résultat isolé, même lorsqu'il est avéré qu'il provient d'une étude de méthodologie et de qualité indiscutables.

✓ **Les autres types d'études** (essais ouverts c'est-à-dire non aveugles, essais non randomisés, essais prospectifs mais non comparatifs, études cas-témoins, études rétrospectives) n'offrent pas les garanties maximales de l'essai « *gold standard* ». Aussi ne peuvent-ils fournir que des résultats de niveaux de preuve inférieurs.

D'une manière générale, les études d'observation ne permettent pas l'imputation causale.

✓ **La classification générale suivante du niveau de preuve des études cliniques** a été établie par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) :

- un fort niveau de preuve correspond à une étude dont le protocole est adapté pour répondre au mieux à la question posée, dont la réalisation est effectuée sans biais majeur, dont l'analyse statistique est adaptée aux objectifs, et dont la puissance est suffisante ;
- un niveau intermédiaire est donné à une étude au protocole similaire, mais présentant une puissance nettement insuffisante (effectif insuffisant) et (ou) des anomalies mineures ;
- un faible niveau de preuve peut être attribué aux autres types d'études.

Une méta-analyse est une synthèse systématique et quantifiée (si possible exhaustive) de tous les essais comparables conduits pour répondre à la même question.

Ses objectifs sont essentiellement :

- de minimiser les risques d'erreur statistique ;
- d'augmenter la puissance ;
- de préciser la taille de l'effet thérapeutique ;

Classification des études selon le niveau de preuve scientifique

- Niveau ① : Essais contrôlés randomisés avec résultats indiscutables (méthologiquement)
Niveau ② : Essais contrôlés non randomisés bien conduits
Niveau ③ : Essais non contrôlés bien menés (suivi de cohorte par exemple)
Niveau ④ : Étude cas-témoins ; essais contrôlés présentant des biais
Niveau ⑤ : Études rétrospectives et cas cliniques (série de malades)
Toute étude est, ici fortement biaisée

Tableau 1

– ou encore de mettre les différents essais constitutifs en perspective et de « réconcilier » des résultats apparemment discordants.

✓ **Des échelles consensuelles internationales de niveaux de preuve de ces différents types d'études et de ces synthèses** existent. Nous donnons ici dans les tableaux 1 et 2 celles figurant au guide d'analyse de la littérature de l'Anaes pour les diverses études, et qui sont adaptées du score utilisé par l'*American College of Chest Physician*.

NIVEAUX DE PREUVE ET FORCE DES RECOMMANDATIONS

1. Recommandations

Une application majeure de la notion de niveau de preuve au raisonnement et à la décision en médecine est la force (le grade) des recommandations de bonne pratique.

Ces recommandations, au même titre que les libellés de l'AMM des médicaments, font partie de ce que l'on appelle les « référentiels », c'est-à-dire, dans le domaine thérapeutique, les guides pour une prescription optimale, compte tenu des connaissances actuelles validées.

Le souci légitime de rationaliser et d'optimiser les prescriptions, de réduire les écarts entre les données actuelles de la science et la pratique médicale et, plus prosaïquement, d'aider le prescripteur dans son exercice quotidien, a conduit en effet un certain nombre de groupes d'experts, de centres hospitaliers, de sociétés savantes, d'agences nationales et d'autorités de santé à produire des recommandations de bonnes pratiques (RBP) dans d'assez nombreux domaines.

Une recommandation est établie à la suite d'un processus systématisé de prise en compte de toute la littérature médicale disponible (et d'éventuels référentiels déjà existants) sur le sujet, de son analyse critique, en tenant compte de l'évolution du contexte scientifique et médical, et de l'évaluation des niveaux de preuve.

2. Force et légitimité d'une recommandation

La force d'une recommandation et sa légitimité sont donc directement dépendantes du niveau de preuve attribué par des experts, reconnus et sollicités, siégeant en comités, pour la produire. Chaque recommandation est pondérée par le niveau de preuve des résultats des études qui ont permis de l'établir.

C'est ainsi qu'on peut distinguer des recommandations de

grade A, B ou C. On trouvera dans le tableau 2, tiré du guide d'analyse de la littérature publié par l'Anaes, les correspondances entre niveau de preuve scientifique et grade des recommandations. Ces correspondances ont été adoptées par l'Afssaps :

- une recommandation de grade A est fondée sur une preuve scientifique établie à partir d'études de haut niveau de preuve ;
- une recommandation de grade B est fondée sur une présomption scientifique fournie par des études de niveau intermédiaire ;
- une recommandation de grade C est établie sur un faible niveau de preuve scientifique (Anaes).

Lorsque la littérature ne fournit pas formellement de réponse fiable à la question que l'on se pose, ou fournit des résultats incomplets ou contradictoires, il est alors logique de prendre en considération les propositions issues de conférences de consensus.

3. Conférences de consensus

Une conférence de consensus est une méthode d'évaluation visant à définir une position dans une controverse portant sur une

POINTS FORTS à retenir

- L'inscription d'un médicament sur l'une des listes des « substances vénéneuses » rend sa prescription obligatoire et conditionne les modalités de sa délivrance.
- Il existe des médicaments dont la prescription et la délivrance sont restreintes.
- Lorsqu'un praticien prescrit un médicament hors AMM, c'est sous sa seule responsabilité.
- Le bon usage du médicament (usage optimal et validé) est l'observation scrupuleuse des référentiels et recommandations par le praticien et le consommateur.
- Un médicament générique est une copie d'un médicament original, une fois son brevet tombé dans le domaine public, qui n'apporte aucune ASMR par rapport au produit princeps.
- Le droit de substitution pour le pharmacien et l'autorisation de prescrire en DCI pour le praticien sont destinés à favoriser la prescription de génériques et à contribuer ainsi à la maîtrise médicalisée des dépenses de santé.
- L'essai prospectif contrôlé, randomisé en double insu de résultats indiscutables, procure le niveau de preuve le plus élevé pour un traitement.
- Les études d'observation ne permettent pas d'affirmer l'imputation causale, à savoir que l'effet observé est bien dû au traitement.
- Une preuve scientifique, même de haut niveau, n'est jamais pour autant une certitude.
- Il existe, dans le cadre d'un consensus international, 5 niveaux de preuves rappelés en France par l'Anaes.
- La force d'une recommandation de bonne pratique (A, B ou C) dépend directement du niveau de preuve des études prises en considération pour l'établir.

Tableau 2 Force des recommandations

NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE	GARDE DE RECOMMANDATIONS
I - Grands essais comparatifs randomisés avec résultats indiscutables - méta-analyse - Analyse de décision	A Préuve scientifique établie
II Petits essais comparatifs randomisés et résultats incertains	B Présomption scientifique
III - Essais comparatifs non randomisés avec groupe de sujets contrôles contemporains - Suivi de cohorte	C Faible niveau de preuve scientifique
IV - Essais comparatifs non randomisés avec groupe de sujets contrôles historiques - Étude cas-témoins	
V Pas de groupe de sujets contrôles, série de patient	

procédure médicale, dans le but d'améliorer la pratique clinique.

Cette démarche se fonde sur la réunion d'un jury appelé à faire la synthèse des bases scientifiques présentées publiquement par des experts, se rapportant à des questions prédéfinies. Le comité d'organisation est chargé d'établir le plan de déroulement de la conférence, qui dure en général 24 à 48 heures. Les membres du jury, après avoir pris connaissance des questions posées, et étudié les données de la littérature qui leur ont été fournies, auditionnent les experts lors de la conférence proprement dite. Le public participe au débat par des échanges avec le jury et les experts. La conférence produit deux documents : les recommandations qui constituent la réponse aux questions posées, et le rapport final qui atteste la rigueur du déroulement de la conférence.

Enfin, la diffusion des recommandations fait partie du cahier des charges de toute conférence de consensus. Les recommandations font l'objet d'une diffusion immédiate. Dans tous les cas, cette diffusion doit être la plus large possible. Elle s'adresse aux professionnels de santé et au grand public.

(v. **MINI TEST DE LECTURE**, p. 330)